

ПРОЦЕССЫ С-Н АКТИВАЦИИ В ТОНКОЙ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ***А.В. Быков, Г.Н. Демиденко, Д.В. Евдокимова, А.В. Забруская***

В современной тонкой химической технологии конструирование углеродного скелета органических соединений с образованием новой С-С связи основано на каталитических реакциях кросс-сочетания. Такие процессы, как реакция Мизороки-Хека, реакция Сузуки-Мияура, реакция Соногаширы зачастую вовлекают галогензамещенные ароматические и гетероароматические вещества, известные своей токсичностью. Кроме того, синтезы исходных галогенароматических веществ сами по себе зачастую многоступенчаты. Поэтому одной из современных задач органической химии и катализа в последние годы стали поиски альтернативных путей создания С-С связи для удлинения углеродной цепи. Одним из таких решений описанной проблемы явился новый взгляд на природу С-Н связи [1].

С точки зрения органической химии С-Н-связь не является функциональной группой, а всего лишь показывает отсутствие таковой. Вследствие высокой прочности, – порядка 110 ккал/моль, – С-Н связь с трудом вступает в химические реакции [1]. Как следствие, в типичных реакциях, вовлекающих эту связь, требуются высокие температуры, присутствие сильных окислителей, кислотных или основных добавок. Поэтому подобные процессы часто не применимы для веществ, содержащих функциональные группы, что делает невозможным применение традиционных подходов функционализации С-Н связи.

С другой стороны, если бы подходы к избирательной функционализации С-Н связи были хорошо развиты, метод мог бы найти широкое применение в органическом синтезе [2], обеспечивая доступ к новым путям синтеза и улучшения в целом комплексной эффективности производства [3]. В таком случае С-Н преобразования перспективны для сокращения многоступенчатых синтезов, так как исчезнет необходимость внедрения активированных функциональных групп, например, галогенов, что упростит многочисленные синтезы фармацевтически важных лекарственных веществ [1].

За последние годы был сделан ряд попыток разработки мягких методов активации С-Н связи [3], изначально сосредоточенных на разработке методов функционализации относительно простых углеводородов. Современные передовые исследования показывают, что С-Н функционализация может рассматриваться как подход для разработки новых синтетических методов с перспективой широкого внедрения в органическом синтезе сложных соединений [4]. Так, подходы к процессам С-Н активации второй половины XX века базировались на известных принципах реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияура и Мизороки-Хека, которые происходят через арильные и алкильные производные Pd^0 и Pd^{II} . Большинство разработанных систем требуют жестких условий и повышенных температур реакции, обусловленных необходимостью преодоления энергетического барьера введения металла в С-Н связь. При этом было установлено,

что процесс значительно облегчается для электрон-дефицитных состояний палладия, что в свою очередь привело к разработке новых каталитических систем на его основе [3].

В 1995 году Фудзивара сообщил о разработке палладиевого катализатора для прямого метода карбоксилирования ароматических соединений при комнатной температуре активацией С-Н связи [5]. В качестве растворителя использовалась трифторуксусная кислота (ТФК), в ее присутствии прекатализатор $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ преобразовывался в катион вида $[\text{Pd}(\text{ТФК})]^+$, который значительно более электрофилен, чем типично используемый $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Этот катионный катализатор демонстрирует повышенную реакционную способность и может входить в sp^2 -С-Н связи при комнатной температуре [3]. Восстанавливающийся в ходе реакции палладий подвергался окислению пероксодисульфатом, регенерируя исходную форму палладия. Дальнейшее развитие подхода в 2000 году позволило добиться регио- и стереоселективного присоединения простых аренов к кратным С-С связям различных систем (рис. 1) [6–8], в том числе терминальных и внутренних алкинов.

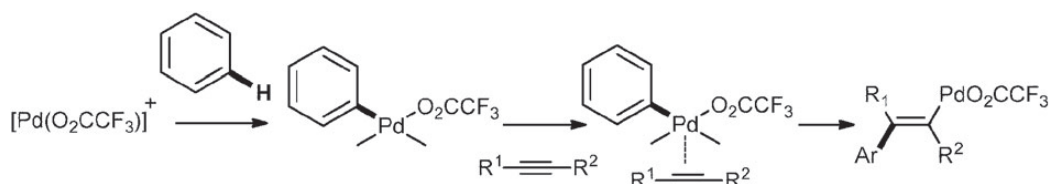


Рис. 1. Ключевые шаги присоединения аренов к алкинам в реакции С-Н активации

В условиях процесса прослеживается высокая хемоселективность. Так, незащищенные гидроксильные группы, галогены, альдегидные и виниловые функциональные группы арена остаются незатронутыми, обеспечивая выход продукта от 46 до 96 %. В большинстве случаев получаются цис-изомеры алкенов [6, 7]. Такой подход позволяет напрямую сочетать гетероароматические субстраты с алкинами при комнатной температуре [9] с получением (Z)-гетероарилалкенов.

В 2006 году Лу (и др.) сообщил о межмолекулярном кросс-сочетании простых аренов, катализируемых также $(\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{ТФК}/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8)$ [10]. В процессе используется сочетание между избытком электрондефицитного и недостатком электронно-обогащенного арена. Большой избыток необходим для достижения максимальной селективности по целевому соединению (рис. 2) [3].

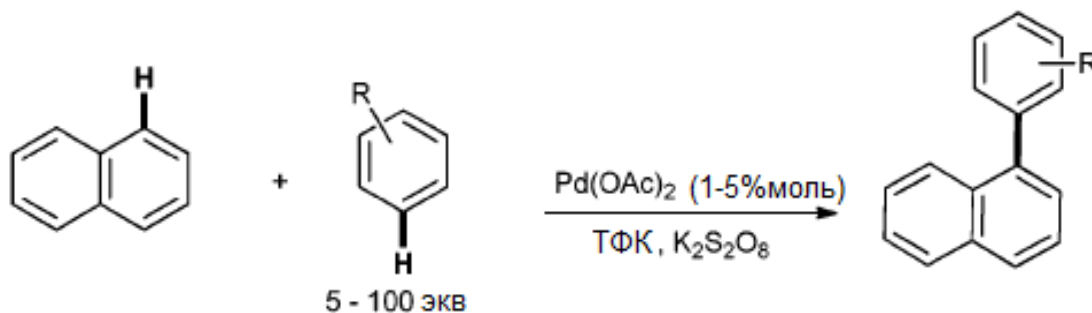


Рис. 2. Кросс-сочетание простых аренов

В 2008 году Ларроса и Лебресс сообщили о Pd-катализируемых способах арилирования индола при температуре окружающей среды с использованием иодидиндолов для генерации исходного каталитического комплекса [11]. Избыток йода выводился из реакционного раствора в виде иода серебра.

На современном этапе возможны процессы сочетания арилиодидов с ароматическими и гетероароматическими структурами при температурах от комнатной и выше в случае не замещенных по азоту индолов с использованием каталитической системы на основе ацетата палладия, орто-нитробензойной кислоты и оксида серебра (I).

Для увеличения региоселективности каталитических систем на современном этапе используют направляющие группы, способствующие избирательной координации субстрата с катализатором вблизи одной из C-H связей. Так, де Фризом и ванн Луивеном была показана возможность сочетания анилидов с олефинами [12] в мягких условиях, а избирательность процесса повышалась за счет хелатирования направляющей группой электрофильного палладиевого катализатора.

На протяжении последних пятнадцати лет создан ряд новых катионных гомогенных катализаторов на основе палладия, позволяющих проводить процессы сочетания в мягких условиях [13–16]: орто-карбонилирование обогащенных электронами ароматических субстратов с помощью $[\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2]$; функционализация C-H связи арилбороновыми кислотами в присутствии $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2]$. Причем последний способен вести процесс даже в воде, также показана возможность использования сокатализаторов – ацетатов других переходных металлов, позволяющих снизить температуру и повысить скорость процесса. Использование ацетата меди совместно с $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2]$ на воздухе способствует снижению температуры процесса до комнатной (для реакции арилтрифторборатов калия с N-замещенными индолами при образовании 2-замещенных производных индолов с выходом 30–86 %).

Накопление данных по каталитической активности палладия в реакциях C-H активации привело к появлению работ, описывающих применение в качестве гомогенных каталитических систем солей родия, рутения, иридия, никеля, меди.

Хияма, Накао и сотрудники показали возможность гидрогетероарилирования алкинов при комнатной температуре [17] в присутствии три(втор-алкил)фосфиновых комплексов никеля,

генерируемых *in situ*. Основным шагом в процессе является селективное металлизирование N-защищенных индолов в положение C², а региоселективность регулируется подбором направляющего лиганда и защитной группы азота. В дальнейшем было подтверждено [18], что та же каталитическая система способна вести мягкое C-H алкенилирование пиридин-N-оксида и его производных. В зависимости от заместителей выход продукта варьируется от 54 до 81 % с E/Z селективностью более чем 97:3, и показано, что присутствие кислот Льюиса облегчает процесс.

Гомогенные каталитические системы на основе трифторацетата родия (III) способны активно вести процесс C-H активации аренов и их сочетание с CO при 20 °C (и выше). Кроме того, показана возможность применения родий-содержащих катализаторов типа [Cr^{*}Rh(MeCN)₃](SbF₆)₂ для создания 2,3-замещенных алифатических пирролов [19].

С 2002 года в реакциях C-H активированного борилирования аренов исследуются иридиевые гомогенные катализаторы на основе бипиридиновых лигандов [20], позволяя в некоторых случаях вести процесс при 20 °C в среде гексана. Особенностью процесса является отсутствие необходимости избытка одного из реагентов, а недавно была показана возможность C-H активации иридиевыми комплексами C-H связей неароматических фрагментов, но в других – требуется повышенная температура.

Гомогенные каталитические системы на основе меди также способны к проведению реакций C-H активации индолов при комнатной температуре [21]. В процессе реакции Cu^{II} *in situ* восстанавливается до Cu^I, из которого в дальнейшем генерируется сильноэлектрофильный Cu^{III}, атакующий индол по положению C³, что в результате приводит к C³-замещенным индолам. Субстратом такой реакции может выступать как индол, так и его производные, функционализированные по атому азота. В зависимости от субстрата температура процесса варьируется от комнатной до 70 °C.

Несмотря на разнообразие каталитических систем и используемых металлов в процессах C-H активации, в подавляющем большинстве круг катализаторов ограничивается гомогенными комплексами металлов [22] с их очевидными достоинствами и недостатками, основными из которых являются часто несовместимость с реагентами, содержащими воду и невозможность выделения для повторного использования, что открывает перспективное направление создания гетерогенизированных и гетерогенных каталитических систем процессов C-H активации.

Библиографический список

1. Eduardo, J.E. C-H activation reactions as useful tools for medicinal chemists/ J.E. Eduardo, M. Urbano, D.J. Buzard, R.M. Jones // *Bioorganic & Medicinal Chem. Let.* 2016. № 26. P. 5378–5383.
2. Goldman, A.S. Organometallic C-H Bond Activation: An Introduction / A.S. Goldman, K.I. Goldberg // *ACS Symposium Series*. 2004. № 885. P. 1–43.
3. Wencel-Delord, J. Towards mild metal-catalyzed C-H bond activation / J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liua, F. Glorius // *Chem. Soc. Rev.* 2011. № 40. P. 4740–4761.
4. Davies, Huw M.L. Recent Advances in C-H Functionalization / Huw M.L. Davies, D. Morton // *J. Org. Chem.* 2016. № 81 (2). P. 343–350.

5. Lu, W. Palladium (II)-catalyzed carboxylation of benzene and other aromatic compounds with carbon monoxide under very mild conditions / W. Lu, Y. Yamaoka, Y. Taniguchi, T. Kitamura, K. Takaki, Y. Fujiwara // *J. Organomet. Chem.* 1999. № 2. P. 290–294.
6. Jia, C. Efficient Activation of Aromatic C-H Bonds for Addition to C-C Multiple Bonds / C. Jia, D. Piao, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara // *Science*. 2000. № 287. P. 1992–1995.
7. Jia, C. Novel Pd(II)- and Pt(II)-Catalyzed Regio- and Stereoselective trans-Hydroarylation of Alkynes by Simple Arenes / C. Jia, W. Lu, J. Oyamada, T. Kitamura, K. Matsuda, M. Irie, Y. Fujiwara // *J. Am. Chem. Soc.* 2000. № 122. P. 7252–7263.
8. Jia, C. New Method for Preparation of Coumarins and Quinolinones via Pd-Catalyzed Intramolecular Hydroarylation of C-C triple bonds / C. Jia, D. Piao, T. Kitamura, Y. Fujiwara // *J. Org. Chem.* 2000. № 65. P. 7516–7522.
9. Lu, W. Pd-Catalyzed Selective Addition of Heteroaromatic C-H Bonds to C-C Triple Bonds under Mild Conditions / W. Lu, C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara // *Org. Lett.* 2000. № 2. P. 2927–2930.
10. Li, R. Intermolecular Cross-Coupling of Simple Arenes via C-H Activation by Tuning Concentrations of Arenes and TFA / R. Li, L. Jiang, W. Lu // *Organometallics*. 2006. № 25. P. 5973–5975.
11. Lebrasseur, N. Room Temperature and Phosphine Free Palladium Catalyzed Direct C-2 Arylation of Indoles / N. Lebrasseur, I. Larrosa, // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. № 130. P. 2926–2927.
12. Boele, M.D.K. Selective Pd-catalyzed oxidative coupling of anilides with olefins through C-H bond activation at room temperature / M.D.K. Boele, G.P.F. van Strijdonck, A.H.M. de Vries, P.C.J. Kamer, J.G. de Vries, P.W.N.M. van Leeuwen, // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. № 124. P. 1586–1587.
13. Houlden, C.E. Room Temperature Pd(II) Catalyzed Carbonylation of Aryl Urea Derivatives by Selective C-H Activation / C.E. Houlden, M. Hutchby, C.D. Bailey, J.G. Ford, S. N.G. Tyler, M.R. Gagne', G.C. Lloyd-Jones, K.I. Booker-Milburn // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009. № 48. P. 1830–1833.
14. Nishikata, T. Cationic Palladium(II) Catalysis: C-H Activation / Suzuki-Miyaura Couplings at Room Temperature // T. Nishikata, A.R. Abela, S. Huang, B.H. Lipshutz; *J. Am. Chem. Soc.* 2010. № 132. P. 4978–4979.
15. Nishikata, T. Cationic Pd(II)-Catalyzed Fujiwara-Moritani Reactions at Room Temperature in Water / T. Nishikata, B.H. Lipshutz // *Org. Lett.* 2010. № 12. P. 1972–1975.
16. Nishikata, T. Room Temperature C-H Activation and Cross-Coupling of Aryl Ureas in Water / T. Nishikata, A.R. Abela, B.H. Lipshutz // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2010. № 49. P. 781–784.
17. Nakao, Y. Hydroheteroarylation of Alkynes under Mild Nickel Catalysis / Y. Nakao, K.S. Kanyiva, S. Oda, T. Hiyama // *J. Am. Chem. Soc.* 2006. 128. P. 8146–8147.
18. Kanyiva, K.S. Nickel-catalyzed addition of pyridine-N-oxides across alkynes / K.S. Kanyiva, Y. Nakao, T. Hiyama // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007. № 46. P. 8872–8874.
19. Huestis, M.P. The Vinyl Moiety as a Handle for Regiocontrol in the Preparation of Unsymmetrical 2,3-Aliphatic-Substituted Indoles and Pyrroles / M.P. Huestis, L. Chan, D.R. Stuart, K. Fagnou // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2011. № 50. P. 1338–1341.

20. Ishiyama, T. A stoichiometric aromatic C-bond hydrogenation catalyzed by iridium(I)/2,2'-bipyridine complexes at room temperature / T. Ishiyama, J. Takagi, J.F. Hartwig, N. Miyaura, // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002. № 41. P. 3056–3058.

21. Phipps, R.J. Cu(II)-catalyzed direct and site-selective arylation of indoles under mild conditions / R.J. Phipps, N.P. Grimster, M.J. Gaunt // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. № 130. P. 8172–8174.

22. Caro-Diaz, E.J.E. C-H activation reactions as useful tools for medicinal chemists / E.J.E. Caro-Diaz, M. Urbano, D.J. Buzard, R.M. Jones // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. № 26. P. 5378–5383.